

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
(Direktor: Prof. Dr. G. Stüttgen)

Zur diagnostischen Aussagekraft von Lepromin-Reaktion und Kveim-Test bei Lepra und Sarkoidose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg-Ekkehart Hoppe
aus Lüdenscheid

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Hautklinik der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
(Direktor: Prof. Dr. G. Stüttgen)

Zur diagnostischen Aussagekraft von Lepromin-Reaktion und Kveim-Test bei Lepra und Sarkoidose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg-Ekkehart Hoppe
aus Lüdenscheid

Referent: Prof. Dr. G. Stüttgen

Korreferent: Prof. Dr. M. Alexander



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18.10.1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Zur Diagnostik mit Lepromin- und Kveim-Test	5
1) Der Lepromin-Test bei Lepra	5
2) Der Kveim-Test bei Sarkoidose	7
Eigene Untersuchungen	9
Patienten und Methoden	10
Ergebnisse	15
Diskussion	23
1) Die Lepromin-Reaktion bei Gesunden in Gebieten ohne endemische Lepra	23
2) Der Kveim-Test bei Lepra	24
3) Der Tuberkulin-Test bei Lepra, Immunologie der Lepra	27
4) Der Tuberkulin-Test bei Sarkoidose, Immunologie der Sarkoidose	29
5) Der Lepromin-Test bei Sarkoidose	32
6) Die Spezifität der Kveim-Reaktion	36
7) Die Natur des Kveim-Antigens und die Ätiologie der Sarkoidose	38
Zusammenfassung	45
Literatur	46
Danksagung	49
Lebenslauf	50

Einleitung

Zwischen der Sarkoidose (Morbus Boeck) und der Lepra (Morbus Hansen) bestehen in mancherlei Hinsicht Ähnlichkeiten. Hautläsionen bei Sarkoidose können denen bei tuberkuloïder Lepra zum Verwechseln ähnlich sehen (30). Besonders schwierig wird die Differentialdiagnose, wenn die bakteriologische Untersuchung keine Lepra-Mykobakterien nachweisen kann. Beide Krankheiten zeichnet eine eigentümliche Schwäche des zellvermittelten Immunsystems (Immunreaktionen vom verzögerten Typ) aus, während das immunologische System vom Soforttyp in beiden Fällen nicht beeinträchtigt ist. Für beide Erkrankungen gibt es Intrakutantests, deren Testsubstanzen Suspensionen menschlichen Gewebes enthalten (Lepromintest bei Lepra, Kveimtest bei Sarkoidose).

Bei der Lepra handelt es sich um eine Infektionskrankheit, deren Erreger *Mycobacterium leprae* seit langem bekannt ist, während die Ätiologie der Sarkoidose nach wie vor unklar bleibt. Manche Autoren halten auch die Sarkoidose für eine Infektionskrankheit (atypische Verlaufsform der Tuberkulose, slow virus- Infektion?).

Das geographische Verbreitungsbild beider Krankheiten ist ganz unterschiedlich. Lepra ist in vielen tropischen und subtropischen Gebieten endemisch, während man die Sarkoidose dort kaum kennt. In Europa und Nordamerika ist die Lepra größtenteils ausgerottet, während die Sarkoidose in unseren Breiten häufiger gefunden wird. So ist es nicht verwunderlich, daß es leicht zu Fehldiagnosen kommt und eine Lepra bei uns oder eine Sarkoidose in den Tropen nicht erkannt wird, weil niemand an das andere Krankheitsbild denkt.

Die unterschiedliche geographische Verbreitung beider Krankheiten dürfte auch der Hauptgrund dafür sein, daß sich nur relativ wenige wissenschaftliche Untersuchungen mit den Ähnlichkeiten und Unterschieden zwischen beiden Erkrankungen - speziell auf immunologischem Gebiet - beschäftigen, obwohl über die Immunologie der Lepra und die Immunologie der Sarkoidose intensiv ge-

arbeitet wird. Auch sind die vergleichenden Untersuchungen zu einem großen Teil älteren Datums und hatten oft nur kleine Patientenkollektive zur Verfügung. Deswegen schien es uns angebracht, einige Versuche mit den intrakutanen Testsubstanzen "überkreuz" (Lepromin-Reaktion bei Sarkoidose, Kveim-Test bei Lepra) durchzuführen.

Zur Diagnostik mit Lepromin- und Kveim-Test

1) Der Lepromintest bei Lepra

Seit Ende des 19. Jahrhunderts versuchte man, bei der Lepra einen dem Tuberkulintest bei Tuberkulose ähnlichen Hauttest zu entwickeln. Hayashi (1918) und Mitsuda (1919) hatten zum erstenmal deutliche Resultate mit 1:10 und 1:20 Kochsalz-Suspensionen von Lepromen. Dharmendra benutzte als Antigen Leprabakterien, die durch Ätherextraktion von ihrer Fettfraktion befreit worden waren. Dieses Antigen wird "Leprolin" genannt. Heute nimmt man meistens das "integrale" oder "Mitsuda-Lepromin", eine 1:20 oder 1:30 Suspension (Methode nach Hayashi und Wade) von Lepromen, die neben *M. leprae* auch geringe Anteile menschlichen Gewebes enthält. Die Herstellung der verschiedenen Lepromintypen beschreibt Sato (60).

0,1 ml Lepromin werden intrakutan injiziert, meist auf die Vorderseite des Unterarmes. Nach 24 - 48 Stunden beobachtet man bei positivem Ausfall ein umschriebenes Erythem, Ödem und Infiltration an der Einstichstelle. Diese "Frühreaktion", die trotz ihres Namens eine Immunreaktion vom Spät- oder Tuberkulintyp ist, wird nach ihrem Erstbeschreiber Fernandez-Reaktion genannt. Sie verschwindet bald, nach einer Woche beginnt sich ein umschriebenes Knötchen zu bilden, das seinen größten Durchmesser nach 3-4 Wochen erreicht. Bei sehr starker Reaktion kann es ulzerieren. Histologisch sieht man die typischen

Merkmale eines tuberkuloiden Granuloms (ohne zentrale Nekrose), nämlich Epitheloidzellen, eine variable Zahl von Riesenzellen und einige Lymphocyten. Eine histologische Untersuchung ist aber im Normalfall nicht erforderlich. - Die "Spätreaktion" nach 4 Wochen wird Mitsuda-Reaktion genannt.

Charakteristischerweise fällt beim Lepromin die Spätreaktion stärker aus als die Frühreaktion, beim Leprolin liegen die Verhältnisse umgekehrt. Nach heutiger Ansicht werden beide Reaktionen von demselben Antigen ausgelöst, nämlich den Mykobakterien: die Frühreaktion durch bei der Präparation des Lepromins freigesetzte mehr lösliche Anteile des Antigens, die Spätreaktion durch die allmählich vom Organismus freigesetzten Anteile des Antigens. Deswegen fällt beim Leprolin die Frühreaktion stärker aus, während beim Lepromin die Bakterien erst allmählich vom Körper aufgebrochen werden müssen.

Einige Autoren bestreiten, daß die Mykobakterien das entscheidende antigene Prinzip im Lepromin sind, und weisen den ebenfalls darin enthaltenen Gewebebestandteilen auch eine wichtige Rolle zu. Kooij und Gerritsen (35,36) erzielten mit Suspensionen normaler menschlicher Haut oder Leber positive Früh- und Spätreaktionen bei Patienten mit tuberkuloïder Lepra, die aber schwächer positiv als normale Leprominreaktionen waren. Außerdem war in ihren "Leprominen" mehr menschliches Gewebe enthalten als im üblichen Mitsuda-Lepromin. Die Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, es handele sich bei der Lepromin-Reaktion um eine Fremdkörperreaktion, bei der neben dem fremden Gewebe auch die Mykobakterien als Fremdkörper wirken, da sie sich in unzerstörtem Zustand in der Haut des Getesteten befinden. Auf jeden Fall spiele die Partikelgröße des Fremdgewebes eine Rolle.

Charakteristischerweise fällt die Lepromin-Reaktion positiv aus bei tuberkuloïder Lepra und negativ bei lepromatöser Lepra. Die zwischen diesen beiden polaren Lepraformen liegende Borderline-Lepra zeigt entsprechend einen schwach positiven oder ne-

gativen Ausfall. Das Ergebnis der Lepromin-Reaktion läßt eine Aussage zu über den Zustand der körpereigenen Abwehrkräfte des Patienten. Wie bei der Tuberkulose setzt sich auch bei der Lepra in erster Linie das zellvermittelte Immunsystem (Immunreaktionen vom verzögerten Typ) mit den eingedrungenen Krankheitserregern auseinander. Bei der tuberkuloiden Lepra sind nur wenige Mykobakterien in den Hautläsionen zu finden, die auf starken Widerstand des Organismus stoßen, was sich in einer positiven Lepromin-Reaktion äußert. Das Maß der Positivität der Lepromin-Reaktion wird gewertet als Maß der Stärke der Körperabwehrkräfte gegen diese Infektion und ist somit für die Prognose des jeweiligen Patienten von großer Wichtigkeit. Bei der lepromatösen Lepra ist der Körper überschwemmt mit *M. leprae*, wogegen er sich nicht wehren kann, die zellvermittelte Abwehr ist paralysiert. (Das humorale Immunsystem wird erstaunlicherweise von diesen Vorgängen kaum berührt.) Die Lähmung des zellvermittelten Immunsystems wird durch die negative Lepromin-Reaktion zum Ausdruck gebracht. Dieser immunologische Defekt bedingt interessanterweise nicht ohne weiteres eine erhöhte Neigung zu Zweiterkrankungen auf infektiöser Basis (23).

Der Hauptwert der Lepromin-Reaktion liegt in ihrer prognostischen Aussagekraft und in ihrer Hilfe bei der Klassifizierung der Lepra. Für diagnostische Zwecke ist sie hingegen nur sehr beschränkt brauchbar, da sie oft positiv wird auch bei Gesunden, die in Gegenden wohnen, wo Lepra nicht endemisch ist, und die nie Kontakt mit Leprosen hatten.

2) Der Kveim-Test bei Sarkoidose

Kveim (38) beschrieb 1941 einen intrakutanen Test für die Sarkoidose. Als Antigen benutzt man bei diesem Test eine Suspension von Lymphknoten oder besser Milzgewebe von Sarkoidose-Patienten, wenn dieses Gewebe stark von sarkoidotischen Granulomen durchsetzt ist. Die Größe der Gewebepartikel in der Test-Suspension spielt eine bedeutende Rolle (8). Seit einigen Jah-

ren ist eine Standardisierung des Testmaterials möglich (Typ Chase-Siltzbach)(8). Bei einem positiven Kveim-Test entwickelt sich nach intrakutaner Injektion von 0,1 - 0,15 ml Testsubstanz im Verlauf von 4-6 Wochen ein Knötchen von einigen Millimetern Durchmesser. Dieses wird exzidiert und histologisch untersucht. Es zeigen sich typische tuberkuloide Granulome (ohne zentrale Verkäsung), bestehend hauptsächlich aus Epitheloidzellen. Außerdem findet man in geringerer Anzahl Riesenzellen vom Langhans-Typ und einige Lymphocyten oder andere Entzündungszellen sowie an einigen Stellen fibrinoide Nekrose. Die feingeweblich Untersuchung der Knötchen ist vonnöten, um unspezifische oder Fremdkörperreaktionen auszuschließen. Bei einer falsch positiven Kveim-Reaktion wird das sich zeigende Knötchen klein sein und nur wenige schwach organisierte Granulome enthalten. Findet man an der Injektionsstelle nach einigen Wochen auch bei sorgfältigem Suchen kein Knötchen, ist eine Biopsie nach überwiegender Ansicht der Autoren nicht erforderlich.

Über den Ausfall der Kveim-Reaktion in den einzelnen Stadien der Sarkoidose liegen zahlreiche Untersuchungen vor, u.a. eine große internationale Studie, die sich von 1960 bis 1966 erstreckte. Autoren in 37 Ländern testeten mit dem gleichen Kveim-Antigen (Typ Chase-Siltzbach I) insgesamt 763 Patienten mit histologisch gesicherter Sarkoidose. Von den 453 Patienten mit subakuter Sarkoidose (Beginn der Krankheit vor weniger als 2 Jahren) waren 62% kveimpositiv, von den 310 Patienten mit chronischer Sarkoidose (Beginn vor mehr als 2 Jahren) waren 38% kveimpositiv (68). In Deutschland fand Behrend (3) 87% positive Kveim-Tests bei 106 Patienten mit aktiver Sarkoidose. Aus diesen Zahlen geht somit deutlich hervor, daß die Kveim-positivität abnimmt, wenn die Krankheit chronisch oder inaktiv wird. Ebenso zeigt sich, daß auch aktive subakute Fälle von Sarkoidose nicht unbedingt kveimpositiv reagieren müssen (mindestens 15%).

Das Erythema nodosum ist wie das Bilateral Hilar Lymphoma - Syndrom (Loefgren-Syndrom) oft eines der ersten Anzeichen einer beginnenden Sarkoidose. In den Fällen, in denen das vieldeutige

Erythema nodosum auf eine Sarkoidose zurückgeht, ist ein hoher Prozentsatz (94%) von positiven Kveim-Tests zu finden (28). Eine negative Kveim-Reaktion spricht also für eine andere Genese des Erythema nodosum.

Eigene Untersuchungen

Wir führten drei Testserien durch:

1. Testserie (verschiedene Dermatosen)

Wir testeten Personen mit verschiedenen Dermatosen, deren Genese weder mit Lepra noch mit Sarkoidose noch mit Tuberkulose etwas zu tun hatte, mit Tuberkulin, Lepromin und z.T. auch mit Kveim-Antigen. Diese Untersuchungen dienten einmal dem Zwecke, die Aktivität unseres Lepromins zu testen, zum anderen, um die Häufigkeit von positiven Lepromin-Reaktionen in einer normalen deutschen Bevölkerung festzustellen, zum dritten, um zu sehen, ob sich in diesem Kollektiv vielleicht "falsch" positive Kveim-Tests zeigen würden.

2. Testserie (Lepra)

In Indien testeten wir Patienten mit verschiedenen Lepraformen mit Tuberkulin, Lepromin, Leprolin und Kveim-Antigen, wobei unser Hauptinteresse der Frage galt, ob wir hier positive Kveim-Reaktionen finden würden. Kveim-Tests an Leprösen in Indien sind unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden.

3. Testserie (Erythema nodosum, Sarkoidose)

In Berlin fanden wir nicht genügend unbehandelte frische Sarkoidosefälle, und die Corticosteroid-Therapie bei Sarkoidose kann die Kveim-Reaktion (69) und auch die Lepromin-Reaktion (16,75) unterdrücken. Deswegen untersuchten wir Patienten, die in den letzten beiden Jahren ein Erythema nodosum gehabt hatten.

Ein Erythema nodosum kann auf eine beginnende Sarkoidose hinweisen (28,61), deswegen interessierte uns, ob wir bei diesen Patienten eine positive Kveim-Reaktion finden würden und wie sie auf Tuberkulin und Lepromin reagieren würden. Der Lepromin-Test an Fällen von Erythema nodosum ist unseres Wissens bisher nicht durchgeführt worden. Außerdem testeten wir Patienten mit alter Sarkoidose.

Patienten und Methoden

1. Testserie (verschiedene Dermatosen)

Wir untersuchten 19 Patienten der Hautklinik der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus mit folgenden Hautkrankheiten:

Ulcus cruris (n=11)

Malignes Melanom (1)

Hämangioendotheliom (1)

Parapsoriasis Brocq (1)

Psoriasis vulgaris (1)

Nagelmykose (1)

Rezidivierendes bullöses Erysipel (1)

Akutes Stumpfulcus (1)

Lichen ruber verrucosus partim atrophicans (1)

Die Patienten waren zwischen 32 und 84 Jahren alt, es handelte sich um 14 weibliche und 5 männliche Personen.

Materialien:

Wir testeten sämtliche Patienten mit Tuberkulin und Lepromin. 0,1 ml "Tuberculin GT 10" (Hoechst) entsprechend 10 T.E. injizierten wir intrakutan auf der Vorderseite eines Unterarmes;

dazu wie auch für die anderen Tests verwendeten wir Tuberkulin-Spritzen und Kanülen der Stärke 20. Abgelesen wurde nach 48 Stunden. In der Beurteilung der Reaktion richteten wir uns nach Hertl (20): Erythem und Infiltration von 6 mm Ø oder mehr wurden als positiv bewertet, wobei die Größe der Infiltration den Ausschlag gab. Kleinere Reaktionen wurden als negativ eingestuft. Wir verwendeten eine geringe Tuberkulin-Dosis (10 T.E.), um nur wirklich spezifische Allergien zu erfassen. Lepromin (integrales oder Mitsuda-Lepromin) stellte uns freundlicherweise Prof. Latapí (Mexiko) zur Verfügung. Wir injizierten 0,1 ml intrakutan auf der Vorderseite des anderen Unterarmes. Abgelesen wurde die Reaktion nach 48 Stunden und 3-4 Wochen. Wir richteten uns in der Bewertung der Frühreaktion (Fernandez) nach den Richtlinien des 6. Internationalen Lepra-Kongresses (Madrid 1953) (60):

negativ (-)	Abwesenheit von Reaktion, Erythem ohne Infiltration, oder Erythem mit Infiltration kleiner als 5 mm im Ø
fraglich (+)	Erythem + Infiltr. zw. 5+10 mm im Ø
schwach positiv (+)	Erythem + Infiltr. zw. 10+15 mm im Ø
mäßig positiv (++)	Erythem + Infiltr. zw. 15+20 mm im Ø
stark positiv (+++)	Erythem + Infiltr. größer als 20 mm

Für die Beurteilung der Spätreaktion (Mitsuda) folgten wir den vom 8. Internationalen Leprakongreß (Rio de Janeiro 1963) aufgestellten Maßstäben (60):

negativ (-)	keine lokale Reaktion
fraglich (+)	geringe Infiltration, kleiner als 5 mm im Ø
schwach positiv (+)	Infiltration zwischen 5+9 mm im Ø
mäßig positiv (++)	Infiltration von 10 mm oder mehr
stark positiv (+++)	Ulzeration

Drei männliche Patienten (malignes Melanom, Ulcus cruris, akutes Stumpfulcus) und zwei weibliche (Ulcera cruris beidseits, Lichen ruber verrucosus partim atrophicans) testeten wir mit einem Kveim-Antigen. Dieses erhielten wir von Dr. C.M.P. Bradstreet, Standard Laboratory for Serologic Research (London), auf Veranlassung von Dr. D.N. Mitchell. Es handelte sich um eine Suspension (Typ Chase-Siltzbach I) der sarkoidalen Milz K12 (1/22), deren Potenz, bei Sarkoidosepatienten eine positive Kveim-Reaktion hervorzurufen, ausführlich geprüft worden ist (46) und an deren Zuverlässigkeit kein Zweifel besteht. Wir injizierten 0,15 ml dieser Suspension intrakutan auf der Vorderseite eines Oberarmes. Abgelesen wurde die Reaktion nach 5-6 Wochen. Wenn ein Knötchen zu dieser Zeit sichtbar oder tastbar war, wurde die Teststelle exzidiert und histologisch bewertet.

2. Testserie (Lepra)

In einer zweiten Testserie untersuchten wir 29 Patienten mit verschiedenen Lepraformen mit Tuberkulin, Lepromin (Mitsuda), Leprolin (Dharmendra) und Kveim-Antigen. Es handelte sich um Patienten des Acworth Leprosy Hospital (A.L.H.), Wadala, Bombay 31, Indien. Die Patienten gliederten sich in folgende Gruppen:

Tuberkuloide Lepra: 6 Patienten. Ausschließlich ambulante, deren Erkrankung erst kurz zuvor entdeckt worden war und die deshalb auch erst seit kurzer Zeit unter antilepröser Chemotherapie mit DDS standen.

Borderline-Lepra: 6 Patienten. Drei von diesen waren erst kürzlich diagnostiziert worden, die anderen standen schon länger unter Chemotherapie (ambulant).

Lepromatöse Lepra: 17 Patienten. Drei von diesen waren in ambulanter Behandlung und boten nur eine kurze Anamnese. Die anderen wurden meist schon seit mehreren Jahren antileprös be-

handelt. Sie bewohnten zum größeren Teil das dem A.L.H. angegliederte Leprosarium oder lagen stationär im Hospital (meist wegen Lepra "in reaction").

Die Diagnose "Lepra" stellten die Ärzte des A.L.H. auf Grund klinischer und bakteriologischer Befunde ("smear" von Haut und Ohr). In der Klassifizierung der Lepra ging man vor nach dem von Ridley und Jopling angegebenen Schema (56).

Fünf der Patienten waren weiblich, 24 männlich. Im Alter lagen sie zwischen 15 und 55 Jahren, wobei jüngere Jahrgänge überwogen. Von 17 Patienten mit lepromatöser Lepra befanden sich 5 in Reaktion, 4 andere wiesen Leprareaktionen in der Anamnese auf.

Materialien:

2 Patienten wurden mit 0,1 ml "Tuberculin GT 10" (Hoechst) entsprechend 10 T.E. getestet, alle anderen aus sachfremden Gründen mit 0,1 ml PPD (BCG Vaccine Laboratory, Madras) (10 T.E./ml entsprechend 1 T.E./Testdosis). Das Kveim-Antigen war das gleiche wie in der ersten Testserie, jedoch injizierten wir wegen der Knappheit des Materials nur 0,1 ml intrakutan. Das Lepromin (Mitsuda) war das gleiche wie in der ersten Testserie, wir injizierten 0,1 ml intrakutan. Ablesung und Bewertung erfolgten bei Tuberkulin, Kveim und Lepromin wie in der ersten Testserie.

Das Leprolin (Dharmendra) war im A.L.H. hergestellt worden. Wir injizierten 0,15 ml intrakutan auf der Vorderseite eines Unterarmes. Abgelesen wurde nach 48 Stunden und 3-4 Wochen. Die Frühreaktion wurde nach denselben Kriterien bewertet wie die Frühreaktion nach Lepromin. Die Spätreaktion beurteilten wir nach folgenden Maßstäben:

negativ (-)	Infiltration kleiner als 3 mm im Ø
schwach positiv (+)	Infiltration 3-4 mm im Ø
mäßig positiv (++)	Infiltration 5-6 mm im Ø
stark positiv (+++)	Infiltration 7-12 mm im Ø

3. Testserie (Erythema nodosum, Sarkoidose)

Wir untersuchten

a) 10 Patientinnen der Hautpoliklinik der Freien Universität im Rudolf-Virchow-Krankenhaus mit Erythema nodosum in den letzten zwei Jahren. Alter der Patientinnen: 15-67 Jahre, überwiegend jüngere Frauen.

Die Diagnose Erythema nodosum war nach klinischen Gesichtspunkten gestellt worden. Bei einigen der Patientinnen konnte anamnestisch ein bakterieller Infekt kurze Zeit vor Beginn des Erythema nodosum gesichert werden. Bei den meisten jedoch lagen keine Hinweise auf die Ursache des Erythema nodosum vor, und bei keiner fanden sich klinische Anzeichen einer beginnenden Sarkoidose.

b) 4 Patienten mit Sarkoidose, zwei männlich und 37 bzw. 47 Jahre alt, zwei weiblich (62 bzw. 69 Jahre alt). Bei allen war die Diagnose vor mehr als 2 Jahren gestellt worden (chronische Sarkoidose).

Materialien:

Alle diese Patienten wurden getestet mit 0,1 ml "Tuberculin GT 10" (Hoechst) entsprechend 10 T.E., 0,1 ml Mitsuda-Lepromin (Prof. Latapí, Mexiko) und 0,15 ml "Sarkotest" (Hermal-Chemie). Hierbei handelt es sich um ein Kveim-Antigen, das von Prof. Behrend (Bad Nenndorf) in Zusammenarbeit mit der Firma Hermal-Chemie entwickelt wurde.

Ausführung und Bewertung der Tests erfolgten, wie bei der ersten Testserie beschrieben.

Ergebnisse

1. Testserie (verschiedene Dermatosen)

	positiv	fraglich	negativ	total
Tuberkulin	9	-	10	19
Lepromin früh	1	-	18	19
Lepromin spät	3	5	9	17
Kveim	-	-	5	5

Tab. 1. Ergebnisse von Tuberkulintest, Lepromin-Reaktion und Kveim-Test bei Patienten mit verschiedenen Dermatosen

Die Ergebnisse mit dem Tuberkulin-, dem Lepromin- und dem Kveim-Test an Patienten mit verschiedenen Dermatosen sind zu ersehen aus Tab. 1. Es zeigt sich, daß fast 50% der Versuchspersonen auf 10 T.E. positiv reagierten. Es ist anzunehmen, daß diese Personen durch natürlichen Kontakt mit *M. tuberculosis* infiziert worden sind (die mittleren und höheren Jahrgänge überwogen bei diesen Patienten), jedenfalls war bei keinem eine BCG-Impfung in den letzten Jahren anamnestisch zu ermitteln.

Lepromin: Die Fernandez-Reaktion fiel durchweg schwächer aus als die Mitsuda-Reaktion, was angesichts des verwendeten Lepromintyps zu erwarten war. Einer positiven Frühreaktion (+) bei einem von 19 Patienten stehen drei positive Spätreaktionen (einmal +++, zweimal +) und fünf fragliche Spätreaktionen bei insgesamt 17 Patienten gegenüber. Bei zwei Patienten konnte die Spätreaktion nicht abgelesen werden.

Die positive Fernandez-Reaktion (14 mm Ø) fanden wir bei einer 80jährigen Patientin mit *Ulcera cruris* beidseits. Auch die Tuberkulin-Reaktion fiel bei ihr mit 8 mm Ø positiv aus. Nach 4 Wochen waren von der Tuberkulin-Reaktion noch geringe Reste zu sehen, an der Stelle des Lepromin-Tests zeigte sich eine

deutliche Rötung und Infiltration von 6 mm Ø (+). Wir exzidierten Tuberkulin- und Lepromin-Test nach 4 Wochen, in beiden Fällen fanden sich massive epitheloidzellige, lymphocytäre, riesenzellhaltige Infiltrate, im Fall des Lepromin-Tests in Form von Granulomen. Beide Tests sind somit auch histologisch eindeutig positiv. Anamnestisch ist bei der Patientin keine Tuberkuloseinfektion oder -kontakt bekannt, auch ist sie nie mit BCG geimpft worden und hat Deutschland nie verlassen. Der Kveim-Test fiel bei ihr negativ aus.

Kveim-Test: Bei 3 von insgesamt 5 getesteten Personen war nach 6 Wochen keine palpable Reaktion zu finden. Bei zwei Patienten zeigten sich deutliche Knötchen von 4 bzw. 5 mm Ø:

H.K.: Dieser Patient, ein 63jähriger Mann, wurde 3 Tage nach Ausführung unserer drei Tests operiert wegen eines Tumors an der Ferse. Die histologische Untersuchung des entfernten Tumors ergab die Diagnose "malignes Melanom". Der Patient zeigte eine starke Tuberkulin-Reaktion von 16 mm Ø, die nach 4 Wochen noch immer 12 mm maß und eine zentrale Nekrotisierung aufwies. Die Fernandez-Reaktion fiel negativ aus, aber bei Ablesung der Mitsuda-Reaktion fand sich ein 5 mm großes gerötetes Knötchen (+). Die Kveim-Reaktion zeigte nach 2 Tagen eine kleine Infiltration von 2 mm Ø, die nach 4 Wochen in gleicher Größe bestand und 6 Wochen nach Ausführung des Tests auf 4 mm Ø angewachsen war. Die feingewebliche Untersuchung dieses Knötchens zeigte lediglich eine perivaskuläre lymphocytäre Infiltration, jedoch keine Epitheloid- oder Riesenzellen. Somit ist die Kveim-Reaktion als negativ zu betrachten.

A.L.: Die seit Jahren bestehende Dermatoze bei dieser 63jährigen Patientin wurde als Lichen ruber verrucosus (partim atrophicus) diagnostiziert. Der Vater und zwei Brüder der Patientin sind an Tuberkulose verstorben, bei ihr selbst entstand röntgenologisch der Verdacht auf eine Nieren-Tuberkulose. Eine Röntgen-Untersuchung der Lungen ergab jedoch keinen pathologischen Befund. Auf unsere Tests reagierte die Patientin

sehr außergewöhnlich. Der Tuberkulin-Test bot nach 48 Stunden eine großflächige Rötung (3-4 cm im Ø) und eine 8 mm messende Infiltration. Die Fernandez-Reaktion maß 4 mm (als negativ eingestuft), nach 4 Wochen jedoch fanden wir eine starke Rötung und Infiltration (15-20 mm im Ø) umgeben von rötlichen Papeln, zentral stellenweise Ulzerationen (+++). Eine Woche zuvor hatten sich nach Angaben der Patientin Blasen an den Stellen des Lepromin- und des Tuberkulin-Tests befunden. Der Kveim-Test zeigte nach 4 Wochen eine Infiltration und Rötung von 6 mm Ø, nach 6 Wochen schwache Rötung und Infiltration (5 mm) auf allgemein irritierter Haut. Wir exzidierten den Lepromin- und den Kveim-Test sowie einen typischen Lichenherd 6 Wochen nach Ausführung unserer Tests. Lepromin: Ein vorwiegend lymphocytäres Infiltrat mit Einwanderung in die parakeratotische Epidermis, keine deutliche Granulombildung. Kveim: Ebenfalls lymphocytäre Durchsetzung der parakeratotischen Epidermis, in tieferen Schichten perivaskulär. Im mittleren Corium mäßige Epitheloidzellbildung, aber nicht in Form von tuberkuloiden Granulomen. Keine Riesenzellbildung. Lichenherd: Deutliche Akanthose mit massiver Verbreiterung der Retezapfen, dichte granulomatöse Infiltration. Es kann also nicht von einer generell unterschiedlichen Reaktion gegenüber Lepromin und Kveim-Antigen im Verhältnis zur spontanen Entwicklung der Infiltrate beim Lichenherd gesprochen werden; es liegt vielmehr ein isomorpher Reizeffekt ("Köbner-Phänomen") auf unterschiedliche Gewebs-extrakte vor. Der Kveim-Test ist somit negativ.

2. Testserie (Lepra)

a) Tuberkuloide Lepra

	positiv	fraglich	negativ	total
Tuberkulin	3	-	3	6
Lepromin früh	-	1	5	6
Lepromin spät	1	3	2	6
Leprolin früh	-	-	6	6
Leprolin spät	3	-	3	6
Kveim	-	-	4	4

Tab. 2. Ergebnisse von Tuberkulin-, Lepromin-, Leprolin- und Kveim-Test bei Patienten mit tuberkuloider Lepra

Wie aus der Tab. 2 zu ersehen ist, verhielten sich 50% der Patienten mit tuberkuloider Lepra tuberkulinpositiv. Die Frühreaktionen mit Lepromin und Leprolin fielen generell negativ aus. Die Spätreaktion auf Lepromin zeigte nur ein positives Ergebnis (+), die Spätreaktion auf Leprolin dagegen drei (zweimal +, einmal ++). Überraschen muß auf jeden Fall die niedrige Zahl an positiven Mitsuda-Reaktionen, die für tuberkuloide Lepra untypisch ist.

Von den sechs mit Kveim-Antigen getesteten Patienten kamen leider zwei nicht zum endgültigen Ablesen der Reaktion nach 6 Wochen. Nach 4 Wochen hatte einer von beiden ein deutliches Knötchen von 3 mm Ø gezeigt, der andere eine schwache Infiltration. Von den restlichen vier Patienten präsentierte einer (K.B.) nach 6 Wochen eine deutliche Infiltration von 5 mm Ø, die exzidiert und histologisch untersucht wurde.

Bei dem Patienten K.B. handelte es sich um einen 25jährigen Mann, bei dem sich ein Jahr zuvor die ersten Leprasymptome entwickelt hatten. Er kam jetzt zum erstenmal in die Ambulanz. Auf der Radialseite seines rechten Unterarmes erstreckte sich vom Ellenbogen bis proximal vom Handgelenk ein großer hypopigmentierter, anästhetischer Fleck mit undeutlichen Rändern.

Die bakteriologische Untersuchung von Haut und Ohr verlief negativ. Das Krankheitsbild wurde als MA₁ (Macular anaesthetic) klassifiziert, der Patient wurde auf eine Behandlung mit 25 mg DDS/die gesetzt und an demselben Tag von uns getestet. Tuberkulin-, Lepromin- und Leprolin-Test (früh wie spät) fielen negativ aus, an der Stelle des Kveim-Tests fanden wir nach 48 Stunden ein deutliches Knötchen von 6 mm Ø, nach 4 Wochen eine flache Infiltration von 5 mm Ø, die auch nach 6 Wochen noch unverändert bestand. Die Teststelle wurde exzidiert, bei der histologischen Untersuchung fand sich lediglich eine schwache perivaskuläre lymphocytäre Infiltration, außerdem eine endotheliale Reaktion der Gefäße. Ansätze zur Epitheloidzellbildung im Sinne epitheloidzelliger Granulome waren nicht zu erkennen. Somit ist der Kveim-Test histologisch als negativ zu bewerten.

b) Borderline-Lepra

	positiv	fraglich	negativ	total
Tuberkulin	2	-	4	6
Lepromin früh	-	-	6	6
Lepromin spät	-	1	5	6
Leprolin früh	-	-	6	6
Leprolin spät	1	-	5	6
Kveim	-	-	6	6

Tab. 3. Ergebnisse von Tuberkulin-, Lepromin-, Leprolin- und Kveim-Test bei Patienten mit Borderline-Lepra

Wie aus der Tab. 3 zu ersehen ist, reagierte ein Drittel der Patienten mit Borderline-Lepra positiv auf 1 T.E. Sowohl Lepromin- als auch Leprolin-Reaktion fielen generell negativ aus, abgesehen von einer +-Reaktion bei der späten Ablesung des Leprolin-Tests. Ein positives Ergebnis beim Kveim-Test konnte nicht gefunden werden.

c) Lepromatöse Lepra

	positiv	fraglich	negativ	total
Tuberkulin	8	-	9	17
Lepromin früh	-	-	17	17
Lepromin spät	1	-	16	17
Leprolin früh	-	-	17	17
Leprolin spät	1	-	16	17
Kveim	-	-	15	15

Tab. 4. Ergebnisse von Tuberkulin-, Lepromin-, Leprolin- und Kveim-Test bei Patienten mit lepromatöser Lepra

Auch hier waren fast 50% der Getesteten tuberkulinpositiv (Tab. 4). Die Frühreaktionen mit Lepromin und Leprolin zeigten keine positiven Ergebnisse, bei den Spätreaktionen fand sich jeweils eine +-Reaktion (bei zwei verschiedenen Personen). Zur Ablesung des Kveim-Tests erschienen zwei Probanden nicht. Nach 4 Wochen waren jedoch beide negativ gewesen. Bei den restlichen 15 Patienten war kein positiver Kveim-Test zu finden.

3. Testserie (Erythema nodosum, Sarkoidose)

a) Erythema nodosum

	positiv	fraglich	negativ	total
Tuberkulin	2	-	8	10
Lepromin früh	-	-	10	10
Lepromin spät	1	3	6	10
Kveim	-	-	10	10

Tab. 5. Ergebnisse von Tuberkulin-, Lepromin- und Kveim-Test bei Patientinnen mit Erythema nodosum

Nur zwei von 10 Patientinnen mit Erythema nodosum zeigten eine positive Reaktion auf 10 T.E., wie aus der Tab. 5 zu ersehen.

Die Fernandez-Reaktion fiel bei allen negativ aus, während sich nach 4 Wochen bei einer Patientin ein Knötchen von 5 mm Ø (+) fand und bei drei Patientinnen Knötchen von weniger als 5 mm Ø (+). An der Stelle des Kveim-Tests war bei niemandem eine Infiltration zu palpieren, weswegen keine Exzision vorgenommen wurde.

b) Sarkoidose

Bei dem 37jährigen Patienten H.D. ist seit 1954 eine Lungentuberkulose und seit 1967 eine Lungensarkoidose bekannt. Er hielt sich mehrfach in Heilstätten auf, 1956 und 1957 wegen der Tuberkulose und 1967 wegen der Sarkoidose. 1971 wurde bei ihm eine Lungenfibrose festgestellt, die Sarkoidose ist also als inaktiv anzusehen. Bis zum Frühjahr 1972 wurde der Patient mit Corticosteroiden ambulant behandelt. Auf unseren Tuberkulin-Test reagierte er sehr stark mit Blasen an der Injektionsstelle und einer Lymphangitis der abführenden Lymphwege. Die Fernandez-Reaktion fiel negativ aus, aber nach 4 Wochen fanden sich eine starke Rötung und eine Infiltration von 6 mm Ø (+). Der Kveim-Test zeigte keinerlei palpable Reaktion.

Bei dem 47jährigen Patienten H.-J.E. wurde 1963 eine aktive Lungensarkoidose festgestellt. Er befand sich deswegen mehrfach in einer Lungenheilstätte und wurde zuletzt 1970/71 mit Corticosteroiden behandelt. Seitdem hat seine Krankheit angeblich einen Stillstand erreicht. 1970 wurde er kveimgetestet und reagierte positiv (histologisch gesichert). Ein gleichzeitiger Tuberkulin-Test (1:100) fiel damals negativ aus. Auch bei unseren Untersuchungen reagierte der Patient nicht auf 10 T.E. Ebenso war die Fernandez-Reaktion negativ. Nach 4 Wochen (Mitsuda-Reaktion) bot der Patient ein Knötchen von 4 mm Ø, das nach den oben erwähnten Kriterien als "fraglich" zu bewerten ist. Dieses Knötchen wurde exzidiert und histologisch untersucht. Es fanden sich kompakte epitheloidzellige granulomatöse Herde mit Riesenzellbildungen im mittleren bis

tieften Corium. Die Lepromin-Spätreaktion ist somit eindeutig positiv. An der Stelle des Kveim-Tests fand sich nach 6 Wochen ein deutliches Knötchen von 7-8 mm Ø, das exzidiert wurde. Histologisch zeigten sich im mittleren Corium eine massive epitheloidzellige lymphocytäre Proliferation und im tiefen Corium granulomatöse epitheloide Knoten mit Ansätzen zur Riesenzellbildung. Auch der Kveim-Test ist also histologisch positiv.

Bei der 69jährigen Patientin E.B. wurde 1969 eine Sarkoidose der Haut histologisch gesichert. An der linken Nasenseite hatte sich ein erbsgroßer Fleck gebildet, der exzidiert worden war. Eine eingehende internistische Untersuchung ergab keine weiteren Anzeichen einer Sarkoidose. Auf unseren Tuberkulin-Test reagierte die Patientin positiv mit einer 12 mm messenden Infiltration. Die Fernandez-Reaktion fiel negativ aus, aber nach 4 Wochen fanden wir eine kleine Infiltration von 3-4 mm Ø, die als "fraglich" (+) eingestuft wurde. An der Stelle des Kveim-Tests beobachteten wir nach knapp 5 Wochen eine kaum wahrnehmbare Infiltration von 2 mm Ø, die exzidiert wurde. Histologisch sahen wir Granulome von Epitheloid- und Riesenzellen, zudem viele Lymphocyten. Außerdem fand sich ein melaninähnliches, nicht näher identifizierbares braunschwarzes Pigment. Es handelte sich eindeutig nicht um eine Fremdkörperreaktion.

Bei der 62jährigen Patientin J.Sch. trat 1968 ein Fleck von ca. 5 mm Ø am linken Nasenaugenwinkel auf, der exzidiert und histologisch als "Morbus Boeck, anscheinend noch in aktivem Stadium" diagnostiziert wurde. Eine Röntgenkontrolle des Thorax ergab keine Anzeichen für eine Lungsarkoidose. Unser Tuberkulin-Test wurde positiv mit einer Infiltration von 6 mm Ø. Die Früh- und Spätreaktion auf Lepromin verlief negativ, auch an der Stelle des Kveim-Tests fand sich keine Infiltration.

Diskussion

1) Die Lepromin-Reaktion bei Gesunden in Gebieten ohne endemische Lepra

Wie eingangs schon kurz erwähnt wurde, fällt die Lepromin-Reaktion oft positiv aus auch bei Gesunden in Gegenden, in denen die Lepra vollständig ausgerottet ist (z.B. Mitteleuropa), und bei Personen, die nie Gelegenheit hatten, sich mit dieser Krankheit zu infizieren. Die Untersuchungen hierüber führten jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Cummins und Williams (13) fanden in Wales von 25 Erwachsenen 24 "früher oder später" leprominpositiv. Kuper (37) weist darauf hin, daß diese Resultate durch spätere Studien nicht bestätigt wurden. Azulay und Convit (2) fanden bei 73 Lues-Patienten 74% positive Spätreaktionen, wobei sie Knötchen von mehr als 4 mm ϕ als positiv bezeichneten. Rotberg et al. (58) untersuchten in New York 36 Gesunde, von denen 27,8% eine positive Spätreaktion hatten. Von weiteren 64 Gesunden war die Mitsuda-Reaktion + bei 23,4%, ++ oder +++ bei 62,4%. Dagegen fand Hinden-Lenzlinger (21) in der Schweiz nur 12,5% positive Spätreaktionen, Furtado und Schulz (17) in Hamburg bei 62 Kontrollpersonen keine Frühreaktionen und bei 46 Personen 19 positive Spätreaktionen. Doch lassen sich alle diese Ergebnisse nur schwer miteinander vergleichen, da unterschiedliche Maßstäbe bei der Bewertung der Lepromin-Reaktion angesetzt wurden und auch die verwendeten Lepromine in ihrer Stärke sicher nicht gleichwertig waren.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, war bei unseren 17 Patienten mit verschiedenen Dermatosen in drei Fällen eine positive Mitsuda-Reaktion (makroskopisch) zu finden. Das sind 18%, und damit kommt unser Ergebnis dem Schweizer von Hinden-Lenzlinger (21) näher als dem Hamburger von Furtado und Schulz (17). Allerdings ist zu fragen, wie weit der Testausfall bei unseren

Patienten H.K. und A.L. als "spezifisch" anzusehen ist, zumal bei A.L. histologisch ein Köbner-Phänomen ("isomorpher Reizeffekt") vorlag.

Als Erklärung für den hohen Prozentsatz von positiven Lepromin-Reaktionen bei Personen, die nie Gelegenheit hatten, sich mit Lepra zu infizieren, wird heute allgemein eine Kreuzreaktion mit anderen Mykobakterien, insbesondere M. tuberculosis, angenommen (21,54 u.a.). Die besonders hohe Rate von positiven Lepromin-Reaktionen bei Tuberkulosekranken legt dies nahe.

2) Der Kveim-Test bei Lepra

Wade (74) veröffentlichte als erster eine ausführliche Untersuchung zu diesem Thema. Er verweist auf ältere Studien, bei denen wenige Lepra-Patienten (meist ohne Angabe der Lepraform) mit Kveim-Antigen getestet worden waren, stets mit negativem Ergebnis. Wade selbst untersuchte 10 Patienten mit lepromatöser Lepra (davon 5 leprominpositiv und 8 tuberkulinpositiv) und 7 Kontrollen (Kontaktpersonen, alle lepromin- und tuberkulinpositiv) mit zwei verschiedenen Kveim-Antigenen. Er beobachtete zwar positive "Frühreaktionen" nach 48 Stunden, aber nach einigen Wochen war keine positive Reaktion mehr zu finden. Im Rahmen der Internationalen Kveimtest-Studie 1960 - 1966 wurden als Kontrollen auch 59 Lepra-Patienten in verschiedenen Ländern mit Kveim-Antigen des Typs I nach Chase-Siltzbach getestet (68). Lediglich in Japan fand man unter 10 Personen mit lepromatöser Lepra zwei mit schwach positivem Test (mit etwas atypischen histologischen Zügen) und fünf fraglich positive Tests. Von den Kveim-Tests an 3 Personen mit tuberkuloïder Lepra fiel einer fraglich positiv aus. Diese Zahlen sind immerhin erstaunlich groß. Auf der 3. Internationalen Sarkoidose-Konferenz (Stockholm 1963) berichtete Rakower (52) in einem Diskussionsbeitrag über negative Kveim-Tests bei 20 Patienten mit tuberkuloïder und lepromatöser Lepra in Israel.

Kooij und Gerritsen (36) und Kooij (33) testeten Fälle von tuberkuloïder und lepromatöser Lepra mit einem Kveim-Antigen von James (KJ) und einem von Kuper (K). Dieses letztere wurde viermal konzentriert (KC) bzw. mit Chloroform extrahiert und mit Äther behandelt (KD). Während K nicht viel Aktivität entwickelte, erzielten die Autoren bei Patienten mit tuberkuloïder Lepra mit den anderen Suspensionen in mehr als 50% Knötchen, bei lepromatöser Lepra in deutlich geringerem Maße. Allerdings wurde nur ein Teil der Knötchen exzidiert und histologisch untersucht. Bei diesen fanden aber Kooij et al. (34) granulomatöse Strukturen mit Epitheloid- und Riesenzellen. Einschränkend muß jedoch erwähnt werden, daß nicht bekannt ist, in welchem Maße sich die verwendeten beiden Kveim-Antigene bei Sarkoidose bewährt hatten.

Celikoglu et al. (7) untersuchten in der Türkei mit einem Kveim-Antigen vom Typ I nach Chase-Siltzbach 38 Patienten mit verschiedenen Lepraformen. Sieben von diesen zeigten kleine Papeln, die die Autoren als unspezifisches "isopathisches Phänomen" im Sinne von Sagher (59) interpretieren, da nach histologischen Kriterien keine typisch positive Kveim-Reaktion vorlag. In Malaysia fanden Pearson et al. (50) bei 21 Personen mit lepromatöser Lepra einen schwach positiven und zwei fraglich positive Kveim-Tests, bei 9 Fällen von tuberkuloïder Lepra vier schwach oder fraglich positive Reaktionen. Eine dritte Gruppe von 9 Lepra-Patienten, die auch nach zwei BCG-Impfungen nur schwach tuberkulinpositiv wurden, wurde ausgewählt im Hinblick auf die Untersuchungen von D'Arcy Hart et al. (1), die positive Kveim-Tests gefunden hatten bei gesunden Personen, die auch nach zwei BCG-Impfungen keine Tuberkulinkonversion zeigten. In dieser dritten Gruppe von Lepra-Patienten waren zwei fraglich positive Kveim-Tests zu verzeichnen. Am auffälligsten bei diesen Resultaten ist der hohe Prozentsatz von granulomatösen Reaktionen, wenn auch histologisch atypischen, in der Gruppe der Patienten mit tuberkuloïder Lepra. Hierfür läßt sich derzeit keine befriedigende Erklärung finden, nur eine Hypothese aufstellen:

Bei den von Pearson et al. (50) getesteten Leprösen handelte es sich meist um Chinesen. Im Hinblick auf die bei der Int. Kveimtest-Studie gefundenen positiven bzw. fraglich positiven Ergebnisse in Japan (68) weisen Pearson et al. (50) und auch Rees (55) darauf hin, daß Chinesen und Japaner einen gemeinsamen ethnischen Ursprung haben, der vielleicht mit dafür verantwortlich ist, daß Lepra-Patienten dieser beiden Rassen auf Kveim-Antigen anders reagieren als andere Rassen.

Gerade auch im Hinblick auf diese Hypothese war es für uns interessant, Lepröse aus Indien zu testen. Leider war es uns nicht möglich, eine größere Anzahl von Personen mit tuberkuloïder Lepra für unsere Untersuchungen zu finden. Bei tuberkuloïder Lepra hatten Kooij und Gerrietsen (36) bzw. Kooij (33) (sie hatten Bantu-Neger untersucht) und auch Pearson et al. (50) den größten Prozentsatz granulomatöser Reaktionen gefunden. Von unseren 6 Patienten mit tuberkuloïder Lepra wiesen immerhin drei nach einigen Wochen palpable Knötchen an der Stelle des Kveim-Tests auf, von unseren Versuchspersonen mit Borderline- und lepromatöser Lepra niemand. Es scheint also so zu sein, worauf auch unser Ergebnis hindeutet, daß gerade Personen mit tuberkuloïder Lepra am ehesten die Fähigkeit besitzen, auf den Kveim-Test mit einer wenn auch histologisch untypischen Reaktion zu antworten, und zwar unabhängig von ethnischen Faktoren. Dieses Verhalten von Patienten mit tuberkuloïder Lepra ist umso erstaunlicher, als immunologische Parallelen am ehesten zwischen lepromatöser Lepra und Sarkoidose bestehen. Die von Kveim-Antigenen, und zwar solchen, an deren Zuverlässigkeit kein Zweifel bestehen kann, bei Personen mit tuberkuloïder Lepra hervorgerufenen Reaktionen als "isopathisches Phänomen" (59) zu bezeichnen, erscheint nicht zulässig, da Sagher diese abnorme Reaktionsweise nur für die lepromatöse Lepra beschrieb, während Ähnliches für die anderen Lepraformen nicht berichtet wurde.

3) Der Tuberkulin-Test bei Lepra, Immunologie der Lepra

Die Literatur über das Tuberkulinverhalten von Lepra-Patienten ist sehr umfangreich, dieses Problem wurde in vielen Gegenden untersucht. Aus der Fülle der Arbeiten kristallisieren sich einige Ergebnisse deutlich heraus: In der jeweiligen Gegend war das Tuberkulinverhalten sehr ähnlich bei Gesunden und Leprakranken. Auch wir fanden etwa gleich viele Tuberkulin-positive bzw. -negative bei allen Lepraformen. Das deutet darauf hin, daß auch bei Lepräsen eine positive Tuberkulin-Reaktion durch Infektion mit *M. tuberculosis* hervorgerufen wird. In Bombay, wo wir unsere Tests durchführten, ist der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung mit Tuberkulose hoch, man findet mehr Tuberkulose als Lepra.

Zugleich wird jedoch in allen Arbeiten die Diskrepanz zwischen Tuberkulin- und Lepromin-Reaktion deutlich: Während die Lepromin-Reaktion bei tuberkuloider Lepra überwiegend positiv und bei lepromatöser Lepra negativ ausfällt, besteht zwischen beiden Krankheitsformen kein signifikanter Unterschied in der Reaktivität auf Tuberkulin. Ein Beispiel aus der Literatur: Lowe und McNulty (41) testeten eine größere Anzahl von Leprakranken in Nigeria. Solche mit tuberkuloider Lepra zeigten zu 95,6% eine positive Lepromin- und zu 55% eine positive Tuberkulin-Reaktion. Die Patienten mit lepromatöser Lepra waren zu 0,36% leprominpositiv und zu 59,4% tuberkulinpositiv. Bei Leprakranken besteht also offenbar keine Kreuzreaktion zwischen *M. tuberculosis* und *M. leprae* in dem Sinne, daß eine Infektion mit dem Tuberkulose-Erreger auch die Lepromin-Reaktivität beeinflusst. Für Gesunde in Gegenden, in denen Lepra endemisch ist, gilt hingegen das, was oben bereits für Gesunde in nicht-endemischen Gebieten gesagt wurde: Es zeigt sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausfall beider Tests. Lowe und McNulty (42) fanden bei gesunden Erwachsenen in Nigeria 80,2% positive Tuberkulin-Tests und 80,5% positive Lepromin-Reaktionen. Auf die Hintergründe dieser Probleme und den Einfluß der BCG-Impfung auf die Resultate beider Tests

kann hier nicht eingegangen werden. Es sei dazu auf die Literatur verwiesen (41,42,54 u.a.).

Andere Untersuchungen (54) kamen im Gegensatz zu den oben erwähnten zu dem Ergebnis, daß bei lepromatöser Lepra die Hautreaktivität gegen Tuberkulin insgesamt vermindert ist. Für andere Allergene ist dies bewiesen. Waldorf et al. (76) fanden eine verringerte Sensibilisierbarkeit gegen DNCB (2,4-Dinitrochlorbenzol), am stärksten ausgeprägt bei aktiver lepromatöser Lepra (23,5% verglichen mit 94% der Kontrollen). Turk (72) konnte von 17 Personen mit lepromatöser Lepra neun nicht gegen DNCB sensibilisieren, aber alle neun gegen das stärkere Allergen Hämocyanin. Also liegt nur eine relative Schwäche des Immunsystems vor. Das läßt sich auch zeigen mit einer Zubereitung von "Depot-Lepromin", das bei lepromin-negativen Lepromatösen doch noch einen gewissen Grad an Reaktionsvermögen enthüllt. (Analoges gilt für Versuche mit "Depot-Tuberkulin" bei der Sarkoidose (31,65).) - Auch bei Verwendung von Candida albicans-Extrakten zeigt sich eine verminderte Hautreaktivität bei lepromatöser Lepra (6). Die Schwäche des zellvermittelten Abwehrsystems scheint also unspezifisch zu sein. Turk und Waters (73) stellten fest, daß bei lepromatöser Lepra die parakortikalen Zonen der peripheren Lymphknoten, in denen normalerweise die für die zellvermittelten Immunreaktionen verantwortlichen kleinen Lymphocyten zu finden sind, massiv infiltriert sind mit Histiocyten, die oft große Mengen Bakterien enthalten. Inwieweit dieser Vorgang verantwortlich ist für das Versagen des zellvermittelten Immunsystems oder nur eine Folge davon, ist nicht bekannt. Es existieren jedoch Hinweise darauf, daß ein genetischer Faktor für den Ausfall der Entscheidung "tuberkuloide oder lepromatöse Lepra" bei Infektion mit M. leprae von Bedeutung ist. Es scheint so zu sein, daß leprominnegative Personen, die weder durch BCG-Impfung noch durch wiederholte Lepromin-Testung zu einer Lepromin-Konversion zu veranlassen waren, im Falle einer Infektion mit M. leprae eher lepromatöse als tuberkuloide Lepra bekommen, und nicht, daß eine stattgefundenen Infektion mit M. leprae den anergischen Status des Patienten mit lepromatöser Lepra bedingt (54).

4) Der Tuberkulin-Test bei Sarkoidose, Immunologie der Sarkoidose

Bekanntlich zeichnet sich die Sarkoidose durch eine Störung der zellvermittelten Immunreaktionen aus, während das humorale Abwehrsystem nicht geschwächt ist. Diese Dissoziation trifft auch für die lepromatöse Lepra zu. Das bekannteste Beispiel für den verzögerten Reaktionstyp ist die Tuberkulin-Reaktion. Seit Boeck 1916 als erster die fehlende Hautreaktivität auf Tuberkulin bei Patienten mit Sarkoidose beschrieb, ist dieses Thema Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus der Fülle der Literatur seien nur einige Beispiele herausgegriffen: Ejornstad (5), der auch eine Übersicht über die ältere Literatur gibt, fand bei ca. zwei Dritteln seiner Sarkoidose-Patienten einen negativen Tuberkulin-Test mit 1 mg Tuberkulin. Longcope und Freiman (40) testeten einmal 74 Personen mit Morbus Boeck und in einer weiteren Serie 42 Patienten. Im ersten Fall blieben selbst bei hohen Tuberkulin-Dosen 64,8% negativ, im zweiten Falle 78,5%. In einer neueren Untersuchung berichten Chusid et al. (9) über 350 Sarkoidose-Patienten, von denen 54% auf 100-250 T.E. nicht reagierten, 32% sprachen nur auf diese Dosis an, während 14% schon auf 1-10 T.E. positiv reagierten. Wurm (79), der 800 eigene Sarkoidose-Fälle auswertete, macht aufmerksam auf die Tatsache - die auch aus den vorher zitierten Arbeiten deutlich wird -, daß zwar die Sarkoidose durch eine verminderte Tuberkulin-Empfindlichkeit charakterisiert wird, aber "von einem negativen Tuberkulin-Verhalten generell nicht gesprochen werden darf". Ein positiver Tuberkulin-Test schließt also die Diagnose "Sarkoidose" nicht aus. Im Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen und die beiden Geschlechter fand Wurm keinen Unterschied im Tuberkulinverhalten. Dagegen stellte er eine deutliche Abhängigkeit der Tuberkulinreizschwelle vom Stadium der Krankheit fest. Im frühen Stadium der mediastinalen Lymphknotenschwellungen (Bilateral Hilar Lymphoma-Syndrom, Loeffgren-Syndrom) ist die Tuberkulin-Empfindlichkeit in geringerem Maße herabgesetzt als im Endstadium der fibrosierenden Lungenveränderungen. Dagegen fanden Chusid et al. (9), die allerdings nach

einer anderen Stadieneinteilung der Sarkoidose vorgehen, keinen Unterschied im Tuberkulin-Verhalten zwischen frühen und späten Formen. Ein Zusammenhang zwischen dem Tuberkulin-Verhalten und der Kveim-Reaktivität besteht nicht.

Beim Erythema nodosum, soweit es auf eine beginnende aktive Sarkoidose zurückgeht, scheint die Tuberkulin-Sensitivität weniger häufig vermindert zu sein als bei klinisch ausgeprägter Sarkoidose, was sich mit Wurms Beobachtungen (79) deckt. James (28) fand von 112 Patienten immerhin 44% positiv auf 100 oder weniger T.E. Von unseren 10 Fällen reagierten nur zwei positiv auf 10 T.E. Da bei allen zehn der Kveim-Test negativ ausfiel, deutet das darauf hin, daß sich bei ihnen kein bzw. noch kein Morbus Boeck entwickelt hatte. Sie werden somit wie Gesunde reagieren, und in Anbetracht der Tatsache, daß es sich überwiegend um jüngere Frauen handelte und die verwendete Tuberkulin-Dosis niedrig war, ist ein Satz von 20% positiven Reaktionen nicht außergewöhnlich.

Die Gründe für die verminderte Tuberkulin-Sensitivität bei Sarkoidose sind nach wie vor unklar. Die früher vertretene Auffassung, eine Infektion mit *M. tuberculosis* habe bei den tuberkulinnegativen Sarkoidosekranken nicht stattgefunden, ist nicht haltbar. Wenn man eine Gruppe von Boeck-Patienten testet und eine im Hinblick auf Alter, Geschlecht und geographische Herkunft vergleichbare Kontrollgruppe von Gesunden, so daß bei beiden Gruppen ein gleich hoher Durchseuchungsgrad mit *M. tuberculosis* anzunehmen ist, so zeigen sich doch im Tuberkulin-Verhalten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (10). Ein Argument dafür, daß auch nach stattgefundener Infektion mit *M. tuberculosis* Sarkoidose-Patienten tuberkulinnegativ bleiben, ist die Tatsache, daß sie auf eine BCG-Impfung anders reagieren als Personen, die nie mit *M. tuberculosis* infiziert worden waren. Israel et al. (25) fanden nach BCG-Impfung nur bei 45% der Sarkoidose-Patienten eine Tuberkulin-Konversion, und auch diese Fälle wurden wieder negativ im Verlauf von 10 Monaten. Bei 26% von 100 tuberkulin-

negativen Sarkoidose-Fällen konnten Loeftgren und Lundbäck (39) eine natürliche oder künstliche (Impfung) Infektion mit Mykobakterien nachweisen. Des weiteren liegen Berichte vor über Patienten, die vor Beginn ihrer Sarkoidose tuberkulinpositiv waren und es nach deren klinischer Besserung wieder wurden, während ihre Tuberkulin-Sensitivität während ihrer Krankheit vermindert war (49,71). Israel und Sones (27), Chusid et al. (9) und Behrend (3) hingegen fanden, daß die Tuberkulin-Sensitivität nach Abklingen der Sarkoidose nicht wiederkehrt. Wenn sich auf eine bestehende Sarkoidose eine Tuberkulose aufpfropft, werden vorher negative Patienten tuberkulinpositiv (9,40).

Heute wird allgemein angenommen, daß während der aktiven Phase der Sarkoidose die Tuberkulin-Empfindlichkeit unterdrückt wird. Seeborg (65) untersuchte Boeck-Patienten mit "Depot-Tuberkulin" und fand damit positive Reaktionen bei Personen, die eine negative Reaktion auf normales Tuberkulin gezeigt hatten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen James und Pepys (31), die Tuberkuline in ölig und in wässriger Lösung miteinander verglichen. Diese Befunde deuten darauf hin, daß bei Patienten mit Morbus Boeck oft ein geringer Grad an Tuberkulin-Sensitivität übrig ist, der mit normalem Tuberkulin nicht erfaßt wird.

Nicht nur auf Tuberkulin reagieren Sarkoidosekranke in schwächerem Maße als Normalpersonen, auch auf andere Antigene, die bei sensibilisierten Menschen eine Immunreaktion vom verzögerten Typ auslösen. Citron (10) testete Sarkoidose-Patienten mit einem Candida albicans-Antigen und fand bei 60% von ihnen keine Reaktion, verglichen mit 10% der Kontrollen. Auf Sensibilisierungsversuche mit dem Kontaktallergen DNCB reagierten 35% der Sarkoidose-Fälle positiv, verglichen mit 68% der Kontrollen (15). Bei dem stark wirkenden Allergen Pentadecylkatechol fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Sarkoidose (81%) und Kontrollen (75%). James (29) untersuchte 53 Boeck-Patienten mit DNCB. Er beobachtete eine Sensibilisierung bei 54%, verglichen mit 63% bei den Kontrollen.

Hauttransplantate werden bei Sarkoidose verzögert oder mit normaler Geschwindigkeit abgestoßen.

Die Lymphocyten von Sarkoidose-Patienten weisen eine höhere Spontantransformation (Vergrößerung und Mitose) in der Zellkultur auf als die von Kontrollen, andererseits ist die Transformationsrate unter dem Einfluß von Phythämagglutinin deutlich geringer als bei Kontrollen (22). Auch Tuberkulin steigert die Transformationsrate von Sarkoidose-Lymphocyten nicht (12).

5) Der Lepromin-Test bei Sarkoidose

Es gibt nur wenige Untersuchungen mit Lepromin an Sarkoidosekranken, und bei diesen standen meist nur wenige Patienten zur Verfügung. Eine Lepromin-Testung von Erythema nodosum-Patienten ist nach unserer Kenntnis der Literatur bisher nicht durchgeführt worden.

Convit et al. (11) testeten mit integralem Lepromin und Tuberkulin vier Patienten mit Boeckschem Sarkoid. Drei zeigten weder auf Tuberkulin noch auf Lepromin eine Reaktion. Der vierte war schwach positiv auf Tuberkulin, zeigte eine negative Fernandez-Reaktion, entwickelte aber eine positive Spätreaktion. Im Hinblick auf fragliche ätiologische Beziehungen zwischen Lepra und Sarkoidose untersuchten Harrell und Horne (19) fünf Sarkoidose-Patienten. Von diesen waren zwei tuberkulinnegativ. Einer von ihnen entwickelte einen positiven Lepromin-Test (sowohl Fernandez- als auch Mitsuda-Reaktion). Unter den tuberkulinpositiven kamen eine positive Früh- und eine positive Spätreaktion (bei zwei verschiedenen Personen) vor. Alle diese schwach positiven Lepromin-Reaktionen würden jedoch nach heutigen Maßstäben als fraglich oder negativ bewertet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen wie Harrell und Horne (19) kamen Weeks und Smith (77), die bei 10 Sarkoidose-Patienten (teils alte Fälle) drei positive Lepromin-Reaktionen

erzielten. Zwei von diesen drei Fällen reagierten positiv auf Tuberkulin (1:1000). Die Autoren geben jedoch keinen Maßstab für die Ablesung ihrer Lepromin-Reaktionen an. Im Hinblick auf die nur schwach positiven Resultate mit der Lepromin-Reaktion bei Boeck-Patienten empfehlen Harrell und Horne den Lepromin-Test als Hilfsmittel für die Differentialdiagnose zwischen Lepra und Hautsarkoidose. Furtado und Schulz (17) untersuchten in Hamburg sechs Sarkoidose-Patienten mit Lepromin und fanden bei keinem positive Reaktionen, während solche bei Kontrollpersonen mit verschiedenen Dermatosen durchaus vorkamen. Hinden-Lenzlinger (21) testete acht Patienten mit abgeheiltem oder noch bestehendem Morbus Boeck und fand ebenfalls keine positiven Reaktionen. Rakower (53) berichtet über negative Lepromin-Tests bei 22 Fällen von Sarkoidose.

Wade (74) diskutiert ausführlich die Beziehungen zwischen Lepra und Sarkoidose, eine ätiologische Verwandtschaft zwischen beiden Krankheiten lehnt er ab. Er schließt auf Grund der ihm bekannten Ergebnisse, bei Boeck-Patienten sei die Lepromin-Reaktivität geringer als bei Gesunden. Dabei wird die Parallele zum Tuberkulin-Verhalten der meisten Sarkoidosefälle deutlich.

Im Gegensatz zu allen bisher erwähnten Berichten steht eine neuere Untersuchung von Gordon (18), der 14 Fälle von aktiver Sarkoidose mit Tuberkulin (1:1000 bzw., wenn nötig, 1:100), Lepromin und Kveim-Antigen testete. Alle 14 waren tuberkulin-negativ, acht kveimpositiv und alle 14 leprominpositiv. Leider unternahm Gordon keine Kontrolluntersuchungen an Gesunden. Er berichtet auch nur wenige klinische Details. Sechs der 14 Patienten hatten Hautsarkoidose. Aus seinen Resultaten schließt Gordon, Lepromin sei potenter als Kveim-Antigen, eine sarkoidale Reaktion hervorzurufen.

Die Interpretation der Befunde von Gordon fällt schwer. Eine positive Lepromin-Reaktion kann nur zustande kommen, wenn der betreffende Mensch schon einmal Kontakt mit *M. leprae*,

M. tuberculosis oder anderen Mykobakterien hatte. Gordon erwähnt nicht, ob seine Sarkoidose-Patienten Gelegenheit gehabt hatten, sich mit M. leprae oder M. tuberculosis zu infizieren. Dies ist jedoch anzunehmen. Gleichgültig, ob diese Personen durch direkten Kontakt mit M. leprae gegen Lepromin sensibilisiert wurden oder durch eine Kreuzreaktion mit M. tuberculosis, auf jeden Fall ist es überraschend, daß sie auf Lepromin reagieren können mit einem Granulom, auf Tuberkulin aber nicht. Das spricht dafür, wie auch Gordon meint, daß zumindest bei Sarkoidosekranken nicht das bakterielle Antigen im Lepromin, sondern das darin enthaltene Fremdgewebe den Ausschlag gibt. Da Tuberkulin kein menschliches Gewebe enthält, würde dies die unterschiedliche Reaktionsweise auf Lepromin und Tuberkulin erklären. Demnach haben Sarkoidosekranke die (genetisch bedingte ?) Eigenschaft, auf fremdes Gewebe, sei es im Lepromin, sei es im Kveim-Antigen, mit einem tuberkuloiden Granulom (d.h. anders als Gesunde) zu reagieren, auf andere Antigene, die eine verzögerte Immunreaktion hervorrufen, in geringerem Maß als Gesunde. Und demnach ist im Kveim-Antigen das fremde Gewebe das Entscheidende, und es liegt nicht (oder außerdem ?) ein spezielles "sarkoidotisches Antigen" vor. Darauf deuten auch die Befunde von Kooij (33) und Kooij und Gerritsen (36).

Unsere eigenen Ergebnisse weisen ebenfalls in diese Richtung. Bei unserem Patienten H.-J.E. bestand zwar schon seit 9 Jahren eine Lungensarkoidose, doch reagierte er noch 1970 und 1972 kveimpositiv (in beiden Fällen histologisch gesichert). Auf gleichzeitige Tuberkulin-Tests (100 T.E. 1970, 10 T.E. 1972) sprach er nicht an. Auf Lepromin zeigte er jedoch eine histologisch eindeutig positive Reaktion, wenn auch das Knötchen nur 4 mm groß war. Selbst wenn seine Krankheit jetzt einen klinischen Stillstand erreicht hat, so bleibt doch das Phänomen, daß er lepromin- und kveimpositiv ist bei gleichzeitiger Tuberkulin-Negativität.

Der andere Sarkoidose-Patient (H.D.), der gleichzeitig eine

Tuberkulose hatte und eine stark positive Tuberkulin-Reaktion, eine positive Mitsuda-Reaktion (6mm) und einen negativen Kveim-Test bot, reagierte insgesamt mehr wie ein Tuberkulose-Patient als wie ein Sarkoidosekranker. Die Mitsuda-Reaktion ist aufzufassen als eine Kreuzreaktion bei bestehender starker Tuberkulin-Allergie. Diese starke Kreuzreaktion zwischen *M. tuberculosis* und *M. leprae* findet sich bei Tuberkulosekranken häufiger als bei Gesunden (21 u.a.).

Erythema nodosum: Bei allen 10 Patientinnen fiel zwar die Fernandez-Reaktion negativ aus, aber wir fanden eine positive Spätreaktion (5 mm Ø) und drei fraglich positive Reaktionen. Die Patientin mit der positiven Spätreaktion war tuberkulinnegativ, ebenso zwei der drei mit einer fraglich positiven Mitsuda-Reaktion. Die dritte, eine koreanische Krankenschwester, war deutlich tuberkulinpositiv. Da bei keiner der 10 Patientinnen ein positiver Kveim-Test anzutreffen war, spricht das dafür, daß ihr Erythema nodosum eine andere Ursache als eine Sarkoidose hatte. Danach mußten sie sich in Bezug auf Lepromin-Reaktion und Tuberkulin-Test verhalten wie Gesunde. Es fällt jedoch auf, daß von den vier Patientinnen, die überhaupt auf Lepromin reagierten, drei tuberkulinnegativ waren. Wenn eine positive Lepromin-Reaktion bei Gesunden durch eine Kreuzreaktion mit *M. tuberculosis* zustande kommt, müßten die betreffenden Personen auch tuberkulinpositiv sein. Wenn sie dies nicht sind, so ist als Ursache für die Leprominpositivität ein Kontakt mit anderen Mykobakterien als *M. tuberculosis* anzunehmen. Eine unwahrscheinlichere Erklärung ist die, daß es sich bei diesen Patientinnen um klinisch noch stumme Sarkoidosefälle handelt, bei denen Lepromin als ein stärkeres Antigen als das Kveim-Antigen wirkt. Diese Erklärung zieht Gordon (18) heran für diejenigen seiner Sarkoidose-Patienten, die ebenfalls tuberkulin- und kveimnegativ sind, aber leprominpositiv.

6) Die Spezifität der Kveim-Reaktion

Die Frage nach der Spezifität der Kveim-Reaktion ist unklarer denn je. Ältere Untersuchungen ergaben immer eine hohe Spezifität. Siltzbach (66) fand unter 267 Patienten mit anderen Krankheiten als Sarkoidose nur zwei "falsch positive" Kveim-Tests. Im Rahmen der Internationalen Kveim-Test-Studie 1960 bis 1963 (67) wurden 173 Personen mit Tuberkulose, Beryllium-Krankheit, Lepra, lokalen sarkoiden Reaktionen, und nicht-granulomatösen Krankheiten kveimgetestet, nur zwei Lepra-Patienten zeigten eine positive Reaktion. Bei Gesunden fiel der Kveim-Test immer negativ aus.

Bei den fünf Personen mit nichtgranulomatösen Erkrankungen, die wir in unserer 1. Versuchsserie mit einem bewährten Kveim-Antigen testeten, fanden wir nach sechs Wochen in zwei Fällen palpable Knötchen. Die histologische Untersuchung dieser Knötchen zeigte jedoch deutlich, daß es sich nicht um positive Kveim-Tests handelte. Unsere Ergebnisse sprechen somit für die Spezifität der Kveim-Reaktion.

Erschüttert wird die These von der Spezifität der Kveim-Reaktion durch die Resultate von D'Arcy Hart et al. (1). Diese Autoren fanden positive Kveim-Tests bei einer erstaunlich großen Anzahl gesunder junger Leute, die auch nach zwei BCG-Impfungen nicht tuberkulinpositiv geworden waren und auch eine verminderte Hautreaktivität gegen ein *Candida albicans*-Antigen aufwiesen. Auch in der Gruppe, bei der eine Tuberkulin-Konversion nach der zweiten BCG-Impfung eintrat, reagierten einige Versuchspersonen kveimpositiv. Andere Autoren (43) konnten diese Ergebnisse in ähnlichen Untersuchungen nicht bestätigen.

Mitchell et al. (44,45) untersuchten 74 Patienten mit sicherem oder wahrscheinlichem Morbus Crohn (Enteritis regionalis) mit einem bewährten Kveim-Antigen (sarkoidale Milz K12) und fanden in 38 Fällen (51%) eine positive Reaktion. 19 Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher

Diagnose wurden mit zwei verschiedenen Kveim-Suspensionen getestet, einmal mit K12, zum anderen mit einem Kveim-Antigen von Hurley aus Australien (Commonwealth Serum Laboratory, CSL). Von diesen 19 Personen reagierten 11 positiv auf beide Test-Suspensionen. Karlsh et al. (32) erzielten 13 positive Kveim-Tests mit dem CSL-Antigen bei 20 Patienten mit Morbus Crohn. Siltzbach et al. (70) konnten hingegen mit Testsubstanzen der Milzen K12 und J bei 23 Crohn-Patienten keine positiven Kveim-Reaktionen finden. Willoughby und Mitchell (78) benutzten den Leukozyten-Migrationstest als in vitro-Kveim-Reaktion. Sie fanden eine spezifische Inhibition der Leukozyten-Migration bei Zusatz von Kveim-Antigen (Milz K19) sowohl bei Sarkoidose als auch bei Morbus Crohn, hingegen nicht bei Colitis ulcerosa. Außerdem erzielten sie mit K12 positive Kveim-Tests bei acht von 34 Patienten mit Colitis ulcerosa und mit K12 und CSL-Antigen bei fünf von 12 Kranken mit einheimischer Sprue.

Alle diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich schwer deuten. Zwar berichteten Hurley und Lane (24) später, infolge einer geringfügigen Modifikation bei der Herstellung des CSL-Kveim-Antigens könnten möglicherweise kleine Baumwollpartikel in das Testmaterial geraten sein; dafür liegen aber Beweise nicht vor. Auch weist Scadding (63) zurecht darauf hin, daß die mit diesem CSL-Antigen erzielten Knötchen sarkoidal und nicht wie Fremdkörper-Reaktionen aussahen. Auch verwandten z.B. Mitchell et al. (44,45) andere Test-Antigene und beobachteten damit einen hohen Prozentsatz an positiven Ergebnissen bei Morbus Crohn.

Es bestehen Hinweise auf einen möglichen ätiologischen Zusammenhang zwischen Sarkoidose und Morbus Crohn. In beiden Fällen handelt es sich um chronische granulomatöse Erkrankungen, in beiden Fällen werden unterdrückte Immunreaktionen vom verzögerten Typ beschrieben, und in beiden Fällen ist die Ätiologie noch ungeklärt (57). Mitchell und Rees (47) demonstrierten, daß Homogenate von menschlichen sarkoidalen

Lymphknoten, in die Mäusepfote injiziert, dort Granulome aus Epitheloid- und Riesenzellen, also typische Sarkoidose-Läsionen, hervorrufen. Gleiches erzielten sie mit Homogenaten von Darm- oder Lymphknotengewebe von Patienten mit Morbus Crohn (48). Daraus schließen die Autoren, daß beide Krankheiten möglicherweise durch ein gemeinsames oder ähnliches ätiologisches Agens verursacht werden.

7) Die Natur des Kveim-Antigens und die Ätiologie der Sarkoidose

In der Diskussion um die Natur des Kveim-Antigens und die Ätiologie der Sarkoidose stehen sich im wesentlichen zwei Theorien gegenüber:

1) Die erste Theorie nimmt an: Bei der Sarkoidose handelt es sich um eine "distinct disease entity" (68), ein deutlich abgegrenztes Krankheitsbild, das hervorgerufen wird von einem bestimmten, bisher noch nicht identifizierten Agens. Ähnliche Krankheitsbilder, die von einer bestimmten Ursache, z.B. Beryllium, verursacht werden, fallen nicht unter den Begriff "Sarkoidose". Das postulierte, noch nicht entdeckte Agens unterdrückt bzw. schwächt ab die Immunreaktionen vom verzögerten Typ. Die Kveim-Reaktion ist dann aufzufassen als Sondertyp einer Immunreaktion vom verzögerten Typ, die nur positiv wird, wenn der betreffende Mensch durch das Agens, den Erreger der Sarkoidose, sensibilisiert worden ist. Auch das Kveim-Antigen muß dann das Agens oder Fraktionen von ihm mit antigener Eigenschaft enthalten.

2) Die zweite Theorie betrachtet die Sarkoidose als ein "individuelles konstitutionelles Reaktionsmuster, das von einem von vielen Agentien hervorgerufen wird (terrain sarcoidique)" (33). Die Voraussetzung dafür, daß ein Mensch an Sarkoidose erkrankt, ist demnach eine genetisch bedingte immunologische Anomalie, und ausgelöst wird das Krankheits-

syndrom durch ein im Einzelfall oft schwer zu ermittelndes Agens, wobei viele ganz heterogene Stoffe als ätiologisches Agens in Frage kommen: Beryllium, Zirkonium, Kiefernpollen, M. tuberculosis, M. leprae, Pilze u.a. Jedes dieser Agentien kann bei entsprechend disponierten Menschen einen Morbus Boeck verursachen. Die immunologische Anomalie ist auch der Grund dafür, daß Sarkoidosekranke auf den Kveim-Test anders als Gesunde, nämlich mit einem tuberkuloiden Granulom, reagieren und daß die Immunreaktionen vom verzögerten Typ unterdrückt bzw. abgeschwächt sind. Das Kveim-Antigen enthält nach dieser Theorie kein besonderes Antigen, sondern Gewebepartikel bestimmter Größe lösen bei Sarkoidose-Patienten auf Grund von deren abnormem Reaktionsmuster einen positiven Kveim-Test aus.

Für die erste Theorie sprechen laut Schmidt (64) folgende Befunde: 1. die Spezifität der Kveim-Reaktion, 2. die sehr langsame Granulomentwicklung, 3. die geringe Menge des Test-Materials, die ausreicht, eine Kveim-Reaktion hervorzurufen, 4. die Beteiligung mononukleärer Zellen, 5. die Übertragbarkeit der Kveim-Reaktion durch Lymphocyten von Kveimpositiven (4), 6. die Sensibilisierung mit Beryllium oder Zirkonium führt zu ähnlichen Granulomen.

Wichtig zu wissen wäre, ob außer der Tuberkulin-Reaktion auch andere Immunreaktionen vom verzögerten Typ bei Boeck-Patienten vor dem Beginn der Krankheit und nach deren Ausheilung positiv waren bzw. wieder wurden. Dies ist nicht bekannt. Für die Tuberkulin-Reaktion wird es behauptet (49, 71), von Israel und Sones (27), Chusid et al. (9) und Behrend (3) hingegen bestritten.

Gegen die erste Theorie spricht die Tatsache, daß die Kveim-Reaktion in keine der üblichen Kategorien allergischer Hypersensibilitätsreaktionen paßt (26). Lediglich mit der Lepromin-Reaktion läßt sie sich vergleichen. Bei dieser werden jedoch für die langsame Entwicklung der "Spätreaktion"

andere Erklärungen herbeigezogen (langsame Freisetzung des bakteriellen Antigens). Gegen die Annahme einer allergischen Reaktion beim Kveim-Test ist weiter einzuwenden, daß auch bei eindeutig aktiver Sarkoidose mindestens 15% der Kranken kveimnegativ bleiben und dieser Prozentsatz mit fortschreitender Krankheitsdauer stark zunimmt. Auch eine chronische aktive Sarkoidose ist eine Sarkoidose, und das postulierte Agens müßte noch vorhanden sein. Meist verschwindet auch die Kveim-Reaktivität mit dem Inaktivwerden der Krankheit, während eine klassische Hypersensibilität vom verzögerten Typ viel länger bestehen bleibt (26). Und nicht jede Sarkoidose-Milz, auch wenn sie stark mit Granulomen durchsetzt ist und das ätiologische Agens reichlich enthalten müßte, ergibt ein gut wirksames Kveim-Antigen. Zudem ist die Spezifität der Kveim-Reaktion durch die Befunde bei Morbus Crohn stark erschüttert worden, außer man postuliert ein gemeinsames ätiologisches Agens für beide Krankheiten.

Als Argument für die zweite Theorie führt Schmidt (64) an: Auch bei nicht sensibilisierten Personen rufen viele verschiedene Substanzen granulomatöse Reaktionen hervor, die denen beim positiven Kveim-Test sehr ähnlich sind. Kooij (33) meint auf Grund seiner Befunde, die Reaktionen auf Suspensionen von sarkoidalem und nicht sarkoidalem Gewebe seien im Grunde die gleichen, und Sarkoidosekranke reagierten auf intrakutane Injektion solcher Gewebesuspensionen nur quantitativ stärker als Gesunde. Danbolt (14) weist darauf hin, daß eine Kveimpositivität noch lange bestehen kann, nachdem alle klinischen Erscheinungen der Sarkoidose verschwunden sind. Das spricht seiner Meinung nach für eine weiter bestehende Anomalie des Immunsystems und gegen das Vorhandensein eines bestimmten Agens. Scadding (62) verweist auf die Lepromin-Reaktion, die auch mehr Beziehungen zu einer Art von Reaktivität habe (bei tuberkuloider Lepra positiv, bei lepromatöser negativ) als zu einem speziellen Agens. Schließlich seien noch die Befunde von D'Arcy Hart et al. (1) angeführt. Diese Autoren hatten bei Gesunden

mit einer immunologischen Anomalie (nämlich Tuberkulin-Konversion auch nicht nach zwei BCG-Impfungen) einen hohen Prozentsatz von positiven Kveim-Tests gefunden. Auch das ein Argument für die zweite Theorie.

Gegen die zweite Theorie muß eingewandt werden, daß eine von Beginn der Sarkoidose bestehende Tuberkulin-Positivität bekannt ist bei einigen Patienten und daß nicht alle Sarkoidosekranken tuberkulinnegativ werden. Und auch bei den Negativen ist meist noch ein Rest an Tuberkulin-Positivität zu erkennen, der mit Depot-Tuberkulin deutlich gemacht werden kann, wie auch eine sich auf den Morbus Boeck aufpfropfende Tuberkulose eine negative Tuberkulin-Reaktion konvertieren kann.

Vielleicht sind beide Theorien über die Ätiologie der Sarkoidose nicht so unvereinbar, wie es den Anschein hat. Folgende Punkte, die uns unbestritten scheinen, muß jede Überlegung berücksichtigen:

1. Ein ursächliches Agens ist bei der Sarkoidose in den seltensten Fällen zu ermitteln.
2. Der Kveim-Test paßt in keines der bekannten Schemata allergischer Reaktionen.
3. Ein gewisses Maß an Tuberkulin-Positivität ist bei den meisten Sarkoidose-Patienten noch vorhanden und wird durch eine interkurrente Tuberkulose verstärkt; die Abschwächung des Immunsystems vom verzögerten Typ ist also nur relativ und zeitlich begrenzt.
4. Boeck-Patienten reagieren abnorm auf Fremdgewebe, sei es im Kveim-Antigen, sei es im Lepromin, sei es in einer Suspension von Lymphknoten-Gewebe von Patienten mit lymphatischer Leukämie (51).
5. Auch bei Morbus Crohn gibt es einen größeren Prozentsatz positiver Kveim-Tests, bei den meisten anderen granulomatösen Krankheiten hingegen kaum.
6. Die Kveim-Reaktivität ist durch Lymphocyten von Sensibilisierten übertragbar (4 u.a.).
7. Nicht jede noch so stark mit Sarkoidose-Granulomen durchsetzte Milz ergibt ein gutes Kveim-Antigen.

Wir machen uns auf Grund dieser Befunde folgende - zugegebenermaßen spekulativen - Vorstellungen: Es gibt ein noch unidentifiziertes Agens (Virus ?) als ätiologischen Faktor bei der Sarkoidose (und möglicherweise auch bei Morbus Crohn). Dafür sprechen die Übertragungsversuche von Mitchell und Rees (47,48). Dieses unbekannte Agens wirkt grundsätzlich auf die gleiche Weise wie die bekannten Agentien, die granulomatöse Krankheiten verursachen, aber quantitativ stärker. Dafür spricht der häufig ausgedehnte Organbefall. Das Agens manifestiert sich hauptsächlich am Retikulo-Histiocytären System (RHS) und führt dort zu qualitativen Veränderungen, deren Charakter noch nicht näher bekannt ist. Offenbar sind diese Veränderungen individuell unterschiedlich stark ausgeprägt. Nur so läßt sich erklären, daß ein gewisser Prozentsatz von Sarkoidosekranken nicht auf Kveim-Antigen reagiert und die Tuberkulin-Reaktivität nicht bei allen Patienten vermindert wird. Es bleibt aber weiterhin unklar, warum nicht alle von der Sarkoidose befallenen Milzen und Lymphknoten ein gutes Kveim-Antigen ergeben. Den qualitativen Veränderungen im RHS folgt mit gewisser zeitlicher Verschiebung eine qualitative Veränderung im zellvermittelten Immunsystem. Dies führt zu zweierlei, nämlich

a) der abnormen Fähigkeit, gegen Suspensionen des veränderten RHS mit einem tuberkuloiden Granulom zu reagieren, in schwächerem Maße eventuell auch gegen anderes Fremdgewebe; daß diese Eigenschaft in den Lymphocyten lokalisiert sein muß, beweisen die Übertragungsversuche von Behrend et al. (4);

b) der abgeschwächten Fähigkeit, auf Antigene zu reagieren, die sonst Immunreaktionen vom zellvermittelten Typ hervorrufen. Die unter b) genannte Eigenschaft entwickelt sich offenbar später als die unter a) genannte (28,79).

Die qualitativen Veränderungen im RHS sind zeitlich begrenzt auf die Anwesenheit oder abhängig von der Menge oder Aktivi-

tät des Erregers. Deswegen verschwindet die Kveim-Reaktivität meist mit der klinischen Besserung oder dem Inaktivwerden der Krankheit. Wenn sich eine Tuberkulose auf die Sarkoidose aufpropft, durchbrechen die Mykobakterien auf Grund ihrer stärkeren Virulenz den Krankheitsmechanismus der Sarkoidose, die Tuberkulin-Reaktion wird wieder positiv. Ob dann auch die Kveim-Reaktion negativ wird, ist unseres Wissens nicht bekannt.

Diese Überlegungen vereinen Elemente der anfangs genannten beiden Theorien über die Ätiologie der Sarkoidose insofern, als ein noch unidentifiziertes Agens postuliert, aber auch eine immunologische Anomalie angenommen wird, die allerdings nicht angeboren ist, sondern durch die Krankheit induziert wird. Für die Kveim-Reaktion braucht man keine Extra-Kategorie allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen zu postulieren, was schwerfielen, da die Kveim-Reaktion dann ein einzigartiges Phänomen in der Immunologie darstellte. Die zweite Theorie ist unvereinbar mit der Tatsache, daß die zellvermittelten Immunreaktionen nur temporär und relativ unterdrückt sind, was wir versucht haben, in unseren Überlegungen zu deuten. Der zweite Befund, der uns die zweite Theorie unannehmbar erscheinen läßt, ist der, daß man praktisch nie bei der Sarkoidose eines der bekannten ätiologischen Agentien findet, weder anamnestisch eine Exposition gegenüber Zirkonium oder Beryllium, immerhin seltenen Substanzen, noch mikroskopisch einen Hinweis auf Mykobakterien oder Pilze.

In Bezug auf das Kveim-Antigen läßt sich nicht entscheiden, ob es das Agens enthält oder nur alteriertes RHS-Fremdgewebe; auf jeden Fall müssen die Lymphocyten des von der Sarkoidose Befallenen verändert sein, sonst kann er nicht kveimpositiv reagieren.

Die von uns geäußerten Vorstellungen sollen keine anmaßende Behauptung darstellen, da sie experimentell nicht belegt sind; sondern sie sollen als mögliches Denkmodell dienen, als Arbeitshypothese, die einige vorliegende, aber widersprüchliche Befunde zu vereinen sucht.

Weitere Untersuchungen erscheinen uns angezeigt, um folgende Fragen zu klären:

- 1) Erlangen Sarkoidosekranke nach ihrer Heilung die Fähigkeit zur Entwicklung von zellvermittelten Immunreaktionen zweifelsfrei wieder oder nicht ?
- 2) Wie reagieren Boeck-Patienten auf Lepromin ?
- 3) Wie antworten frische Fälle von tuberkuloider Lepra in verschiedenen Teilen der Welt auf den Kveim-Test ?
- 4) Finden sich auch bei Krankheiten wie einheimischer Sprue und Colitis ulcerosa eindeutig positive Kveim-Tests ?
- 5) Wird bei kveimpositiven Sarkoidose-Patienten der Kveim-Test negativ, wenn sie sich eine Tuberkulose zuziehen ?

Zusammenfassung

Es wurden intrakutane Tests mit Tuberkulin, Lepromin und Kveim-Antigen ausgeführt an Patienten mit Lepra, Erythema nodosum, Sarkoidose und Kontrollpersonen mit nichtgranulomatösen Hautkrankheiten.

Bei Patienten mit tuberkuloïder (n=6), Borderline- (n=6) und lepromatöser Lepra (n=17) in Indien fand sich kein histologisch positiver Kveim-Test, aber in einigen Fällen von tuberkuloïder Lepra falsch positive Reaktionen.

Bei Patienten mit Erythema nodosum (n=10) sahen wir keinen positiven Kveim-Test und eine positive Lepromin-Spätreaktion. Bei Patienten mit chronischer Sarkoidose (n=4) beobachteten wir zwei positive Kveim-Tests und eine auch histologisch positive Lepromin-Spätreaktion.

Bei Kontrollpersonen mit nichtgranulomatösen Hautkrankheiten in einem Gebiet ohne endemische Lepra (Berlin) (n=17) zeigten sich drei positive Lepromin-Spätreaktionen (18%). Fünf von den Kontrollen wurden mit einem Kveim-Antigen getestet, zwei von ihnen boten Knötchen (histologisch negativ), die anderen drei gar keine Reaktion.

Unsere Untersuchungen bestätigen die Spezifität der Kveim-Reaktion durch negative Resultate bei Leprösen und Personen mit nichtgranulomatösen Hautkrankheiten. Patienten mit tuberkuloïder Lepra scheinen aber die besondere Eigenschaft zu besitzen, auf Kveim-Antigen mit unspezifischen Reaktionen zu antworten.

Positive Lepromin-Reaktionen bei der Sarkoidose scheinen entgegen der meist vertretenen Ansicht vorzukommen.

Die mit diesen Hauttests zusammenhängenden immunologischen Fragen werden ausführlich diskutiert.

Einige Überlegungen über die Natur der Kveim-Reaktion und die Ätiologie der Sarkoidose werden angeschlossen.

Literatur
=====

1. D'Arcy Hart, P., et al., Brit. Med. J. 1, 795 (1964)
2. Azulay, R.D., J. Convit, Int. J. Leprosy 15, 264 (1947)
3. Behrend, H., Internist (Berl.) 10, 293 (1969)
4. Behrend, H., et al., Klin. Wschr. 46, 1010 (1968)
5. Bjornstad, R.T., Acta tuberc. scand. 24, 15 (1950)
6. Bullock, W.E., New Engl. J. Med. 278, 298 (1968)
7. Celikoglu, S.I., et al., Dis. Chest 55, 400 (1969)
8. Chase, M.W., Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 86 (1961)
9. Chusid, E.L., et al., Amer. Rev. Resp. Dis. 104, 13 (1971)
10. Citron, K.M., Tubercle (Lond.) 38, 33 (1957)
11. Convit, J., et al., Int. J. Leprosy 12, 60 (1944)
12. Cowling, D.C., et al., Brit. Med. J. 1, 1481 (1964)
13. Cummins, S.L., E.M. Williams, Brit. Med. J. 1, 702 (1934)
14. Danbolt, N., Acta derm.-venereol. (Stockh.) 42, 355
(1962)
15. Epstein, W.L., R.L. Mayock, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
96, 786 (1957)
16. Fernandez, J.M.M., et al., Int. J. Leprosy 22, 129 (1954)
17. Furtado, T.A., K.H. Schulz, Rev. Bras. Leprol. 33, 75
(1965), zit. nach Zbl. Haut. Geschlechtskr.
123, 101 (1967)
18. Gordon, W., Dermatologica (Basel) 142, 241 (1971)
19. Harrell, G.T., S.F. Horne, Amer. J. Trop. Med. 25, 523
(1945)
20. Hertl, M., Dtsch. med. Wschr. 94, 83 (1969)
21. Hinden-Lenzlinger, M., Dermatologica (Basel) 140, Suppl.
II, 35 (1970)
22. Hirschhorn, K., et al., Lancet II, 842 (1964)
23. Hoppe, J.E., G. Stüttgen, Immunität und Infektion 3, 36
(1975)
24. Hurley, T.H., W.R. Lane, Lancet II, 1373 (1971)
25. Israel, H.L., et al., Amer. Rev. Tuberc. 62, 408 (1950)
26. Israel, H.L., R.A. Goldstein, New Engl. J. Med. 284,
345 (1971)
27. Israel, H.L., M. Sones, New Engl. J. Med. 273, 1003
(1965)
28. James, D.G., Brit. Med. J. 1, 853 (1961)

29. James, D.G., La Sarcoidose (Rapp. IVE Conf. intern., Masson et Cie., Edit., Paris), S. 241 (1967)
30. James, D.G., W.H. Jopling, J. Trop. Med. Hyg. 64, 42 (1961)
31. James, D.G., J. Pepys, Lancet I, 602 (1956)
32. Karlsh, A.J., et al., Lancet II, 977 (1970)
33. Kooij, R., Proc. 3rd Int. Conf. on Sarc. (Stockh.), Acta med. scand., Suppl. 425, 79 (1964)
34. Kooij, R., et al., Dermatologica (Basel) 119, 105 (1959)
35. Kooij, R., T. Gerritsen, Int. J. Leprosy 24, 171 (1956)
36. Kooij, R., T. Gerritsen, Dermatologica (Basel) 116, 1 (1958)
37. Kuper, S.W.A., in: Cochrane, R.G., T.F. Davey, Leprosy in Theory and Practice, 2nd ed., Wright, Bristol, S. 183 (1964)
38. Kveim, A., Nord. Med. 9, 169 (1941)
39. Loeffgren, S., H. Lundbäck, Acta med. scand. 142, 265 (1952)
40. Longcope, W.T., D.G. Freiman, Medicine 31, 1 (1952)
41. Lowe, J., F. McNulty, Leprosy Rev. 24, 61 (1953)
42. Lowe, J., F. McNulty, Brit. Med. J. 2, 579 (1953)
43. Meyer, A., et al., La Sarcoidose (Rapp. IVE Conf. intern., Masson et Cie., Edit., Paris), S. 162 (1967)
44. Mitchell, D.N., et al., Lancet II, 571 (1969)
45. Mitchell, D.N., et al., Lancet II, 496 (1970)
46. Mitchell, D.N., et al., 5th Int. Conf. on Sarc. (Prag), Universita Karlova, S. 375 (1971)
47. Mitchell, D.N., R.J.W. Rees, Lancet II, 81 (1969)
48. Mitchell, D.N., R.J.W. Rees, Lancet II, 168 (1970)
49. Nitter, L., Acta radiol., Suppl. 105, 1 (1953)
50. Pearson, J.M.H., et al., Int. J. Leprosy 37, 372 (1969)
51. Putkonen, T., Acta derm.-venereol. (Stockh.) 25, 393 (1945)
52. Rakower, J., Proc. 3rd Int. Conf. on Sarc. (Stockh.), Acta med. scand., Suppl. 425, 90 (1964)
53. Rakower, J., La Sarcoidose (Rapp. IVE Conf. intern., Masson et Cie., Edit., Paris), S. 238 (1967)
54. Rees, R.J.W., The Significance of the Lepromin Reaction in Man, in: Progress in Allergy, Vol. VIII, Karger, Basel, S. 224 (1964)
55. Rees, R.J.W., Postgrad. Med. J. 46, 486 (1970)

56. Ridley, D.S., W.H. Jopling, Int. J. Leprosy 34, 255
(1966)
57. Robb-Smith, A.H.T., Proc. roy. Soc. Med. 64, 157 (1971)
58. Rotberg, A., et al., Int. J. Leprosy 18, 209 (1950)
59. Sagher, F., et al., Int. J. Leprosy 20, 341 (1952)
60. Sato, S., Human Leprosy, in: Infektionskrankheiten und
ihre Erreger, Bd. 4, Teil IX, Fischer, Jena,
S. 1 (1967)
61. Scadding, J.G., Sarcoidosis, Eyre & Spottiswoode, London
(1967)
62. Scadding, J.G., Lancet II, 1372 (1971)
63. Scadding, J.G., Lancet I, 48 (1972)
64. Schmidt, M., Internist (Berl.) 10, 373 (1969)
65. Seeberg, G., Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 426
(1951)
66. Siltzbach, L.E., Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 89 (1961)
67. Siltzbach, L.E., Proc. 3rd Int. Conf. on Sarc. (Stockh.),
Acta med. scand., Suppl. 425, 178 (1964)
68. Siltzbach, L.E., La Sarcoidose (Rapp. IVE Conf. intern.,
Masson et Cie., Edit., Paris), S. 201 (1967)
69. Siltzbach, L.E., et al., Amer. Rev. Resp. Dis. 99, 614
(1969)
70. Siltzbach, L.E., et al., Lancet II, 634 (1971)
71. Sommer, E., Proc. 3rd Int. Conf. on Sarc. (Stockh.),
Acta med. scand., Suppl. 425, 195 (1964)
72. Turk, J.L., Proc. roy. Soc. Med. 63, 1053 (1970)
73. Turk, J.L., M.F.R. Waters, Lancet II, 436 (1968)
74. Wade, H.W., J. Invest. Derm. 17, 337 (1951)
75. Wade, H.W., Int. J. Leprosy 21, 582 (1953)
76. Waldorf, D.S., et al., Lancet II, 773 (1966)
77. Weeks, K.D., D.T. Smith, Amer. J. Trop. Med. 25, 519
(1945)
78. Willoughby, J.M.T., D.N. Mitchell, Brit. Med. J. 3, 155
(1971)
79. Wurm, K., Beitr. klin. Tuberk. 127, 195 (1963)

Danksagung

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Stüttgen, herzlich danken für die vielfältige Beratung und Hilfe im Laufe des Entstehens meiner Doktorarbeit. Auch bei der Sekretärin von Herrn Prof. Stüttgen, Fräulein D. Eichler, möchte ich mich bedanken.

Die Bereitstellung des Lepromins verdanke ich Herrn Prof. Latapí (Mexiko), für das Überlassen von Kveim-Antigen danke ich Herrn Dr. D.N. Mitchell (London) und Frau Dr. C.M.P. Bradstreet, Standard Laboratory for Serologic Research (London) auf der einen Seite sowie Herrn Prof. Dr. H. Behrend (Bad Nenndorf) und der Firma Hermal-Chemie (Reinbek) auf der anderen Seite.

In Bombay bin ich zu Dank verpflichtet dem "Superintendent" des Acworth Leprosy Hospital, Herrn Dr. N.D. Katdare, den Ärzten des A.L.H. Dr. A. Monteiro und insbesondere Dr. R. Ganapati (Medical Research Officer) sowie Herrn Prof. S.C. Desai M.D., D.V.D., F.A.M.S., Chefarzt der Dermatologischen Klinik im King Edward IV Memorial Hospital, Bombay, der mir in vieler Beziehung von Hilfe war.

Lebenslauf

Ich wurde am 1.10.1947 in Lüdenscheid/W. geboren, besuchte dort und in Hagen/W. die Volksschule und anschließend das Staatliche Albrecht-Dürer-Gymnasium, an dem ich 1966 das Abitur bestand.

Nach einem Semester Jurastudium an der Ruhr-Universität Bochum und einer fünfmonatigen Tätigkeit als Hilfspfleger in einem Krankenhaus entschloß ich mich zum Medizin-Studium, das ich im Herbst 1967 an der Universität Köln begann. Nach Ende des ersten klinischen Semesters wechselte ich an die Freie Universität Berlin, an der ich am 7.3.1974 das Staatsexamen bestand.

Die Medizinalassistenten-Zeit absolvierte ich in den Fächern Innere Medizin und Chirurgie an verschiedenen Bielefelder Krankenhäusern bis zum Mai 1975. Nach einer dreimonatigen Tätigkeit in einer Anästhesie-Abteilung arbeite ich z.Zt. als Assistenz-Arzt im Kinderhospital Osnabrück.

